

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

THÈSE

N°

914

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Mohamed, Ridha KHROUF

Né le 23 Janvier 1940 à Sfax (Tunisie)

Présentée et soutenue publiquement le

ÉTUDE DE L'ÉVOLUTION
DES SIGNES OCULAIRES
LORS DU TRAITEMENT
DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE
PAR L'ALPHA-METHYL-DOPA

Président : Monsieur P. MILLIEZ (Professeur)

DACTYLO - SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI^e

1970

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1970

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Mohamed, Ridha KHROUF

Né le 23 janvier 1940 à Sfax (Tunisie)

-:-

Présentée et soutenue publiquement le

-:-

ETUDE DE L'EVOLUTION DES SIGNES OCULAIRES
LORS DU TRAITEMENT DE L' HYPERTENSION
ARTERIELLE PAR L'ALPHA-METHYL-DOPA

-:-

Président : Monsieur P. MILLIEZ (Professeur)

-:-

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS - 6ème
1970



A mon PERE

A ma MERE

A mes FRERES

A toute ma FAMILLE

A mes AMIS

A Monsieur le Professeur P. MILLIEZ

Professeur à la Faculté de Médecine
de Paris

Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait l'honneur
d'accepter la présidence de
cette thèse

En témoignage de respectueuse
reconnaissance



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Au Docteur Nara NGUYEN

Au Docteur LORCY

Pour leur amabilité et l'aide
qu'ils nous ont prodiguée
tout au long de l'élabora-
tion de ce travail

Au Service de Documentation du
Laboratoire MERCK, SHARP et DOHME

Aux membres de notre Jury de Thèse

ETUDE DE L'EVOLUTION DES SIGNES OCULAIRES
LORS DU TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION
ARTERIELLE PAR L'ALPHA-METHYL-DOPA

-:-

INTRODUCTION

-:-

Au cours du traitement de l'hypertension artérielle, les examens rénaux, cardiaques et ophtalmoscopiques doivent être répétés régulièrement pour surveiller la tolérance et l'efficacité des médicaments utilisés.

L'efficacité d'un traitement de la maladie hypertensive se juge d'abord par son aptitude à abaisser les chiffres tensionnels et à les maintenir à un niveau proche de la normale.

Mais il importe aussi, chaque fois qu'existaient au début du traitement des signes de retentissement cardiaque, rénal ou oculaire, de vérifier l'évolution de ces signes en cours de traitement. Leur régression partielle ou complète est évidemment de pronostic favorable, en particulier la rétrocession d'un oedème papillo-rétinien.

Nous avons vu ces dernières années proliférer de nombreux produits destinés à lutter contre ce phénomène encore obscur de l'hypertension artérielle permanente et ceci en même temps que les hypothèses étiopathogéniques.

On peut considérer, du point de vue clinique, qu'il existe deux groupes de substances :

- D'une part la réserpine et ses dérivés, auxquels on peut rattacher les hydralazines.

- D'autre part les ganglioplégiques et la guanéthidine.

Pour les hypertensions bénignes ou modérées, la réserpine ou une association réserpine-diurétique permettent souvent d'obtenir un contrôle suffisant de la tension artérielle.

Pour les hypertensions sévères ou malignes, la réserpine est souvent inefficace et l'association réserpine-diurétique est nocive en cas d'insuffisance rénale.

Les ganglioplégiques sont très efficaces, mais leur marge de sécurité est réduite : en effet la chute tensionnelle brutale expose à un triple risque cérébral, cardiaque et rénal.

D'où l'intérêt de rechercher un hypotenseur qui soit efficace dans les hypertensions sévères, n'aggravant pas l'insuffisance rénale et ayant une action suffisamment douce pour ne pas exposer le malade à des complications cérébrales, cardiaques ou autres.

C'est dans ce but que nous avons étudié l'alpha-méthyl-dopa.

Depuis une dizaine d'années qu'il est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle, de nombreux auteurs ont expérimenté ce produit en clinique humaine et ont pu juger son efficacité, en particulier :

- sur les chiffres tensionnels
- sur les troubles fonctionnels
- sur la fonction rénale
- sur le système cardio vasculaire
- et sur les signes oculaires.

Pour notre part, nous nous intéresserons tout particulièrement à l'étude de l'évolution des divers signes oculaires de l'hypertension artérielle traitée par l'alpha-méthyl-dopa.

LE PRODUIT

-:-

Pharmacologie

A la recherche des différents moyens d'abaisser la tension artérielle, les chercheurs pensèrent que le fait de bloquer la biosynthèse des amines hypertensives serait un bon moyen de s'opposer à l'élévation tensionnelle.

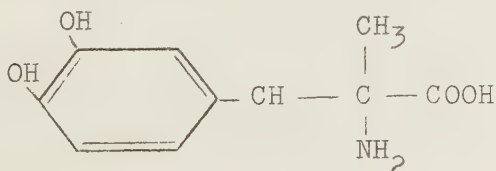
D'où l'idée d'inhiber un des systèmes enzymatiques nécessaires à cette synthèse.

Or, depuis 1938, la décarboxylase nécessaire à la transformation de la dopa en dopamine, voie normale du métabolisme de la noradrénaline, était connue.

De là, l'étude d'un inhibiteur particulièrement actif de la dopa décarboxylase : l'alpha-méthyl-dopa.

Formule chimique

L'alpha-méthyl-3-4 dihydroxyphénylalanine a été synthétisé en 1954 par STEIN et coll.



Analogue structural des catécholamines, l' α méthyl-dopa est un amino acide aromatique de poids moléculaire 211. Elle existe sous trois formes, dont seule la forme lévogyre est active sur l'hypertension artérielle.

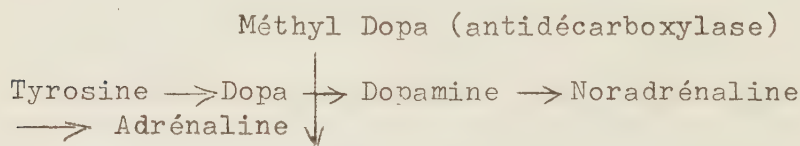
Propriétés physiques

Le produit se présente sous forme d'une poudre blanche, inodore, soluble dans l'acide chlorhydrique normal et le méthanol acide.

Son spectre fluoroscopique étant identique à celui des catécholamines, la méthyl-dopa doit être arrêtée au moins 48 heures avant un dosage spectrofluorométrique de catécholamines sanguines et urinaires, afin d'éviter une cause d'erreur pour la recherche d'un phéochromocytome, par exemple.

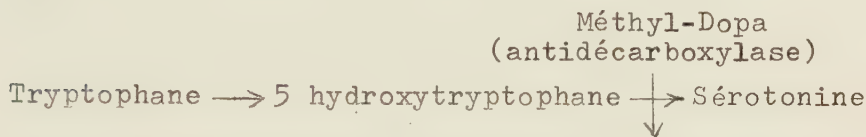
Mécanisme d'action

La synthèse de noradrénaline et d'adrénaline nécessite la transformation préalable de dopa en dopamine, en présence d'une décarboxylase, selon le schéma suivant :



Or, cette décarboxylase, au lieu d'agir sur la Dopa, agit préférentiellement sur la méthyl-dopa et le résultat de cette captation est la formation, à la place de la dopamine, précurseur immédiat de Noradrénaline et d'adrénaline, d'un composé inactif, ne permettant pas la poursuite de la biosynthèse des amines pressives.

En plus de cette inhibition, l'alpha-méthyl-dopa est aussi un inhibiteur de la décarboxylation du 5 Hydroxytryptamine en sérotonine:



Ces propriétés ont été utilisées sans grand succès dans le traitement du syndrome carcinöide.

En réalité, ce blocage de la synthèse des catécholamines par inhibition de la dopa-décarboxylase n'expliquerait pas tout. Il semble en effet que la méthyl-dopa agisse sur le fonctionnement du système nerveux autonome et sur le tonus vasculaire par l'intermédiaire d'un blocage sympathique à deux niveaux :

- d'une part au niveau du système nerveux sympathique périphérique
- et d'autre part au niveau des centres vasomoteurs mésencéphaliques du système nerveux central.

En définitive, quel que soit son mode d'action, blocage de la synthèse d'amines pressives ou modification de la régulation sympathique du tonus vasculaire, ou les deux à la fois, l'alpha-méthyl-dopa serait susceptible de diminuer la tension artérielle par :

- . réduction du débit cardiaque
- . et surtout par diminution des résistances vasculaires périphériques.

Mise en évidence de l'effet hypotenseur Expérimentation sur l'animal

GOLDBERG et coll. étudient l'effet hypotenseur provoqué par une injection intra-veineuse

de 100 à 200 mg/kg d'AMD chez le Chien non anesthésié. Une canule, placée dans l'artère fémorale et reliée à un appareil d'enregistrement électronique, permet de mesurer la pression artérielle. L'administration du produit est suivie d'une diminution de la tension artérielle qui va de :

- 60 à 30 mm Hg pour la maxima
- 20 à 10 mm Hg pour la minima

L'effet commence 2 à 3 heures après l'injection du produit, il est maximum en 4 à 6 heures et le retour aux valeurs initiales a lieu 18 à 24 heures après.

Ces résultats ont été confirmés par des expériences semblables réalisées sur le Chat et le Cobaye.

- Expérimentation sur l'homme hypertendu

Les premières ont été réalisées en 1958, par DENGLER & REICHEL.

. L'injection intra-veineuse d'alpha-méthyl-dopa est suivie, au bout d'une heure ou deux, d'une chute rapide de la tension artérielle. L'effet est maximum en 6 à 10 heures. Le retour aux valeurs initiales a lieu 12 à 18 heures après l'administration de la drogue.

. L'administration du produit par la bouche est suivie d'une hypotension, mais d'une part la réponse est plus tardive - 2 à 3 heures après l'absorption - et d'autre part l'action est moins brutale. Le retour aux valeurs initiales a lieu en 12 à 18 heures également.

Il est à noter que la tension artérielle s'abaisse aussi bien en position couchée que debout, mais l'hypotension orthostatique est plus nette après administration intra-veineuse du produit.

Par ailleurs, on a constaté que, si la drogue est administrée par voie orale, le maximum de l'effet hypotenseur suit de très peu le maximum de concentration plasmatique, tandis que si elle est administrée par voie intra-veineuse, il n'apparaît qu'au moment où 90 p. cent de la drogue sont déjà excrétés dans l'urine.

Pour HESS, ce décalage serait en faveur de l'hypothèse selon laquelle l'alpha-méthyl-dopa empêcherait le stockage des catécholamines au niveau des tissus : en effet la réserve en hormones des différents tissus suffirait au début à masquer l'effet de la drogue.

- Expérimentation chez l'homme normotendu

L'alpha-méthyl-dopa, administrée per os ou en intra-veineuse, n'a aucune action sur la tension artérielle.

Posologie - Mode d'emploi

La posologie est strictement individuelle, son ajustement dépend de l'efficacité du produit dans le cas d'espèce et de la facilité d'absorption par le malade.

Mais la dose quotidienne habituelle moyenne est de un à six comprimés par jour, soit de 0,250 g à 1,50 gramme, selon le tableau clinique et l'état du malade.

- On commence par un comprimé par jour.
- On augmente de un comprimé tous les 2 ou 3 jours jusqu'à obtention de l'effet désiré, mais sans jamais dépasser trois grammes par jour.

- Résultat : dès que la dose efficace est atteinte, la chute tensionnelle se produit progressivement en 12 à 24 heures.

Si la posologie est adéquate, la chute tensionnelle doit se maintenir de façon régulière et les effets secondaires sont peu fréquents, sinon il faut augmenter ou diminuer de 1 à 2 comprimés tous les 2 ou 3 jours.

- Arrêt du traitement : on peut arrêter l'Aldomet, grâce à la brièveté de son action sans risque : on retrouve en 24-48 heures les chiffres tensionnels antérieurs, sans "rebond" de la tension artérielle.

- En cas d'insuffisance rénale : la posologie sera plus faible, l'alpha-méthyl-dopa étant excrétée par les reins.

Associations

L'association avec les salidiurétiques thiazidiques est souvent bénéfique : en effet les thiazides renforcent l'action de l'alpha-méthyl-dopa. Cette association est possible en début ou en cours de traitement par l'alpha-méthyl-dopa.

Chez un malade soumis au traitement par les thiazides seuls, on prescrit 1 à 3 comprimés d'alpha-méthyl-dopa par jour et on ajuste la posologie pour obtenir l'effet souhaité.

Passage d'un autre hypotenseur à l'alpha-méthyl-dopa

- En cas de traitement par rauwolfia ou ses alcaloïdes : arrêt immédiat de cette thérapeutique et prescription d'alpha-méthyl-dopa selon le schéma habituel.

- En cas de traitement par un ganglioplégique, guanéthidine, tosylate de brétylium : on diminue très progressivement les doses de ces hypotenseurs et on augmente progressivement celles de l'alpha-méthyl-dopa : 1 comprimé tous les 2 ou 3 jours.

Effets secondaires

La plupart des auteurs qui ont expérimenté ce produit s'accordent sur le fait que, dans le cadre des hypotenseurs majeurs, l'alpha-méthyl-dopa est caractérisé par la rareté des effets secondaires graves : la plupart des troubles sont bénins, réversibles et disparaissent le plus souvent lorsqu'on diminue la posologie ou en répartissant les doses :

- Somnolence
- Vertiges, éblouissements
- Sécheresse de la bouche
- Signes gastro-intestinaux : flatulence, diarrhée, nausée, vomissements.
- Asthénie
- Oedème, augmentation pondérale.

Certains auteurs ont signalé des cas rares d'accidents qui seraient réversibles à l'arrêt du traitement :

- neutropénie, agranulocytose
- fièvre isolée
- ou associée à la modification d'une ou plusieurs épreuves hépatiques.

Indications

Toutes les formes d'hypertension artérielle permanente depuis les formes bénignes et moyennes, jusqu'aux formes malignes. Celles-ci seraient le terrain d'élection de l'alpha-méthyl-dopa, pour certains auteurs.

Contre-indications

- Accidents vasculaires cérébraux et coronariens récents, athérosclérose cérébrale.
- Etats dépressifs confirmés
- Ictères infectieux et cirrhoses en poussée évolutive.

-:-

LES EXAMENS DU FOND D'OEIL

-:-

L'oeil présente la grande originalité d'offrir à l'observation un réseau vasculaire complet qui a toutes les raisons de subir les altérations des atteintes générales du système circulatoire.

Les ophtalmologistes comparent souvent l'examen du fond d'oeil à un "examen anatomo-pathologique" vasculaire.

Mais, l'examen du fond d'oeil ne se limite pas à une étude anatomique, c'est aussi l'examen fonctionnel d'un réseau en étroite relation avec la vascularisation cérébrale. L'artère ophtalmique est en effet la collatérale de l'artère carotide interne et le retour veineux est assuré par le sinus caverneux.

Les manifestations oculaires de l'hypertension artérielle intéressent essentiellement la chorio-rétine, les autres tissus oculaires paraissant assez indifférents au processus hypertensif : en effet cornée, cristallin, humeur aqueuse et vitré sont avasculaires ; la sclérotique est une membrane fibreuse peu vascularisée ; l'iris et le corps ciliaire, richement vascularisés, sont aussi influencés par l'hypertension artérielle, mais leurs altérations vasculaires sont difficilement visibles à l'examen.

La conjonctive bulbaire, bien qu'elle ne soit qu'une annexe oculaire, est le domaine idéal de la capillaroscopie, autant pour sa simplicité technique, que par sa richesse circulatoire, sa transparence et les conditions optiques très favorables à son observation. Certains auteurs pensent même pouvoir distinguer :

- Une "hypertension rouge", pléthore des capillaires, accompagnée d'hémorragies sous-conjonctivales,

- et une "hypertension pâle", qui comporte un oedème conjonctival et des spasmes des capillaires conjonctivaux allant jusqu'à leur disparition, en particulier près du limbe.

En fait ces techniques sont peu utilisées.

C'est l'examen des fonds d'yeux qui reste la méthode de choix : c'est lui qui permet d'obtenir des renseignements précis sur l'évolution et le pronostic de la maladie hypertensive ; il est toujours possible, alors que d'autres investigations, telles que biopsie rénale ou U.I.V., peuvent être impraticables.

Bien entendu, en vue de guider la thérapeutique, médicale ou chirurgicale, d'autres bilans à visée étiologique et pronostique seront nécessaires.

Méthodes

I°- Mesure de l'acuité visuelle centrale

La mesure du minimum séparable peut se faire avec divers optotypes ; le plus souvent il s'agit de :

- lettres majuscules (Echelle de Monoyer)

- ou de figures géométriques simples (anneaux brisés de Landolt ou E de Snellen.

Ils sont tous construits selon le même principe : l'ensemble sous-tend un angle de 5 minutes et le détail permettant de le reconnaître, un angle de 1 minute. Cette exploration de l'acuité photopique corrigée teste la fonction maculaire.

2°- Mesure de l'acuité visuelle périphérique

Elle est explorée par l'étude du champ visuel. Elle est mesurée par la campimétrie.

3°- L'ophtalmoscopie

C'est la technique de base pour l'examen du fond d'oeil.

Elle explore : la papille, les artères, les veines, les régions maculaire et interpapillo-maculaire.

- La papille : c'est le lieu d'émergence du nerf optique, de division de l'artère centrale de la rétine et de confluence des branches de la veine centrale de la rétine. On notera sa forme, l'aspect de ses bords, sa coloration, l'état des capillaires et des troncs vasculaires en avant d'elle.

- Les artères : elles doivent être toutes examinées, tronc primaire, secondaire, branches de division et branches terminales. On notera leur coloration, leur trajet, leur calibre, le siège et l'importance du reflet, le mode de naissance des branches de division.

- Les veines : on doit aussi étudier le réseau veineux, le trajet et le calibre des veines, les croisements artério-veineux.

- On examinera l'aspect de la macula et de la région interpapillo maculaire.

- Le voisinage des vaisseaux maculaires

- On notera également :

- . la coloration de la chorio-rétine
- . l'importance des reflets chorio-rétiniens
- . la présence éventuelle de manifestations anormales.

4°- L'ophtalmodynamométrie

Elle présente un grand intérêt dans l'exploration des vaisseaux rétiniens.

Son principe est voisin de celui de la mesure de la tension artérielle humérale : les battements de l'artère sont perçus lorsqu'une pression exercée sur celle-ci a une valeur comprise entre la pression systolique et la pression diastolique. Au niveau de l'oeil, les battements artériels sont perçus sur la papille, à l'émergence de l'artère centrale de la rétine avec l'ophtalmoscope et le brassard est remplacé par un dynamomètre qui s'appuie sur la sclérotique et dont on fait varier la pression grâce à un petit bouton. On utilise le dynamomètre de Baillart. L'artère centrale de la rétine n'est animée spontanément d'aucun battement. On applique alors une pression sur le globe oculaire et la première pulsation obtenue de l'artère indique la pression diastolique : c'est ce que l'on appelle habituellement la "tension de l'artère centrale de la rétine".* Sa valeur normale est de 30 à 35 g. Si on augmente la pression appliquée à l'oeil, on obtiendra la disparition des pulsations artérielles provoquant ainsi une cécité passagère et si on procède à la décompression, la réapparition de la première pulsation indique que la pression systolique est équilibrée : elle est normalement de 70 g.

* Il s'agit en fait de tension de l'A. ophtalmique.

Chez le sujet normal : la minima de la pression de l'artère centrale de la rétine - exprimée en grammes - est égale à la moitié de la minima de la pression de l'artère humérale - exprimée en millimètres de Hg-, augmentée de 10 :

soit par exemple un sujet ayant une T.A. à 140/70, il doit avoir une $TACR = \frac{70 + 10}{2} = 40$

C'est ainsi qu'est défini le rapport rétinohuméral de Baillart qui normalement est compris entre 0,40 et 0,45.

La pression systolique est intéressante à étudier, car elle renseigne non pas tant sur les conséquences de l'hypertension artérielle, que sur le régime circulatoire carotidien, et permet de dépister une ischémie carotidienne unilatérale.

5°- La mesure de la tension oculaire

La tension oculaire représente la pression qui règne à l'intérieur de la coque oculaire.

Elle est mesurée par :

- soit des tonomètres à indentation:
 - Baillart
 - Schiotz
 - soit par des tonomètres à aplanations : Goldmann.
- La précision des résultats est généralement meilleure avec ce dernier appareil.

Nous étudierons dans un chapitre ultérieur les variations de cette tension oculaire au cours du traitement de l'hypertension artérielle par l'A.M.D.

RETINOPATHIE HYPERTENSIVE

-:-

La rétinopathie hypertensive est constituée par des anomalies ophtalmoscopiques qui n'entraînent généralement pas de troubles fonctionnels visuels ; elle constitue le reflet fidèle du retentissement artériel périphérique de la maladie hypertensive.

Il faut distinguer les modifications dues à l'hypertension artérielle elle-même qui portent sur les vaisseaux rétinien, artères surtout, des conséquences de ces modifications :

- perturbations de la perméabilité des parois vasculaires entraînant : hémorragies, oedème chorio-rétinien, exsudats.
- perturbations de la circulation sanguine : thromboses artérielles et surtout veineuses, rupture vasculaire.
- souffrances des éléments nobles rétinien.

Modifications dues à l'hypertension artérielle elle-même

I - Modifications artérielles

A - Modifications du calibre

- Rétrécissement : on procède par comparaison, par exemple le rapport artère/veine est normalement de 2/3.

- Ce rétrécissement peut être généralisé, intéressant tout le système artériel des 2 yeux : "aspect pauvre en vaisseaux".

- ou localisé à certains territoires artériels ou même à certains segments seulement réalisant divers aspects :

- artères fusiformes
- artères moniliiformes
- voire aspect anévrysmal.

Leur signification et leur incidence pronostique sont différentes selon leur forme et leur évolution. Les plus graves seraient les rétrécissements nombreux, même s'ils sont limités, lorsqu'ils surviennent sur des artères rétrécies de façon globale.

- Parfois les artères semblent élargies : cet élargissement porte sur le calibre des troncs primaires, avec généralement une accentuation des sinuosités physiologiques et un élargissement du reflet.

- Les bords de l'artère deviennent parfois visibles par épaissement de la paroi artérielle.

Les artères sont alors gainées de blanc et paraissent rétrécies à ce niveau.

A un degré de plus, l'artère est bordée d'une double ligne blanche, réduisant considérablement la lumière du vaisseau. Cette gaine est dite de "péri-artérite" et n'a de valeur que si elle est à distance de la papille.

Des engainements de cette importance préudent généralement à une oblitération.

B - Modification du reflet

Le reflet artériel est la ligne brillante qui centre le cours d'un vaisseau artériel ; il n'est visible que sur les grosses artères rétiniennes, sur la papille et jusqu'à la 2e bifurcation. Dans l'hypertension artérielle, le reflet central nettement élargi devient visible jusque sur les artères périphériques ; il peut s'étendre en largeur et occuper tout le vaisseau. Le reflet est parfois changeant, s'obscurcissant de façon synchrone avec le pouls : c'est le signe du "phare à éclipses" de Bonnet.

C - Modification de coloration

L'artère rétinienne normale est d'une coloration rosée uniforme, plus claire que celle des veines.

Dans l'hypertension artérielle, cette coloration s'éclaircit : ce sont alors les artères "en fil de cuivre".

Parfois cette coloration devient blanche réalisant l'aspect "d'artères en fil d'argent" qui paraissent vides de sang.

D - Modifications du trajet

La discrète flexuosité normale des artères rétiniennes peut être modifiée :

soit les artères paraissent rectilignes, rigides et généralement rétrécies, spasmées, réalisant une pauvreté d'ensemble de la vascularisation du fond d'oeil,

soit la flexuosité est augmentée réalisant des artères tortueuses, prenant l'aspect de mèches de fouet, d'oméga.

II - Modifications veineuses

Plus discrètes et d'intérêt moindre que celles observées sur les artères, les modifications des veines rétiniennes sont fréquentes dans l'hypertension.

- . Le calibre veineux peut être irrégulier.

- . Souvent c'est une dilatation du système veineux, pouvant intéresser même les petites veinules normalement invisibles, qui peuvent apparaître comme des néovaisseaux autour de la papille et de la région maculaire : c'est le signe de Guist.

- . Ces veines sont également plus sombres et plus tortueuses.

III - Modifications des croisements artério-veineux

Dans un fond d'oeil normal, artères et veines se croisent en plusieurs points, mais ces croisements n'altèrent en rien l'aspect de chacun des vaisseaux.

Dans l'hypertension, par contre, la veine apparaît déprimée, effacée de part et d'autre de l'artère, à l'endroit où elle est croisée par celle-ci : signe de Marcus Gunn ; son cours apparaît dévié, parfois en arc, plus souvent en baïonnette.

Ailleurs, la veine dilatée, turgescente en amont du croisement est écrasée par l'artère mais demeure effilée en aval du croisement.

Une petite hémorragie ou un petit exsudat rétinien peuvent accompagner ces vaisseaux altérés ; c'est une thrombose en miniature, le signe de préthrombose de Bonnet et Paufigue,

annonciateur d'une thrombose veineuse véritable.

En amont du croisement, se développe souvent une circulation collatérale de suppléance.

Le croisement artério-veineux est entouré d'une zone blanchâtre : il s'agit d'une zone d'oedème.

IV - Mesure de la tension artérielle rétinienne

Il s'agit d'un temps essentiel de l'examen qui complète les renseignements obtenus par l'ophtalmoscopie, permettant ainsi de tirer une conclusion valable.

Certains auteurs appellent cette mesure "la tension de l'artère centrale de la rétine ou T.A.R.", d'autres préfèrent l'appeler "tension de l'artère ophtalmique ou T.A.O.".

Cette mesure se fait de préférence sur le sujet allongé, selon la technique déjà exposée, à l'ophtalmodynamomètre de Baillart.

Il convient également de calculer l'indice rétino-huméral afin de déceler éventuellement une dysharmonie rétino-humérale.

Résultats

- Une hypertension rétinienne, portant sur la minima et la maxima, plus importante que ne le voudraient les chiffres de la minima et de la maxima de l'humérale, traduit généralement une hypertension du L.C.R., avec oedème cérébral.

- Une hypertension relative de la minima rétinienne précède généralement un pincement de la tension artérielle générale et annonce une décompensation prochaine.

- Une hypertension de la maxima rétinienne sans hypertension systolique générale présente un intérêt diagnostique capital.

- On peut noter parfois des pressions de l'artère centrale de la rétine nettement différentes à l'oeil droit et à l'oeil gauche : on peut ainsi déceler un blocage de la circulation en amont au niveau de l'artère carotide interne ou de l'artère ophtalmique.

Dans l'appréciation des valeurs de la T.A.R., il faut toujours tenir compte du tonus oculaire ; si celui-ci est augmenté, le chiffre indiqué par l'ophtalmodynamomètre de Baillart sera inférieur au chiffre réel.

Complications rétiniennes de l'hypertension artérielle

1°- Les hémorragies

Elles se voient lorsque l'hypertension accompagne l'artériosclérose, et traduisent une fragilité capillaire.

Leur taille, leur nombre et leur situation sont variables :

- hémorragies punctiformes ou en flammèches
- parfois en fuseau suivant les fibres nerveuses
- elles siègent souvent le long des vaisseaux
- elles sont rarement très importantes, dépassant alors la rétine :
 - . hémorragies pré-rétiniennes
 - . hémorragies du vitré.

2°- Les exsudats

- Les taches jaunâtres, qui seraient dues à l'organisation de l'oedème, sont petites, brillantes, profondes, bien limitées ; elles

sont disposées soit autour de la papille, soit en rayons autour de la macula, réalisant alors "l'étoile maculaire".

- Les taches blanches, plus grandes, floconneuses, à contours polycycliques, souvent mal limitées, superficielles, pouvant masquer des vaisseaux. Elles sont situées au pôle postérieur, le long des gros vaisseaux. Elles évoluent par poussées, en même temps que les poussées de décompensation de la maladie. Leur régression est caractéristique.

Leur apparition a une signification pronostique fâcheuse.

3°- L'oedème

C'est un signe important de souffrance tissulaire.

- Oedème rétinien :

. il se traduit par une augmentation des reflets rétiniens ou l'apparition de reflets qui n'existaient pas.

. soit par un aspect succulent, pâle, mais sans reflet.

. soit par l'apparition de points brillants le long des vaisseaux

. soit enfin par une disposition radiaire des reflets par rapport à la macula, revêtant l'aspect stellaire, dû à l'orientation des fibres optiques.

- Oedème papillaire

Il se traduit par le flou des bords de la papille et surtout par la surélévation de ses bords, obligeant les vaisseaux à décrire un coude.

L'oedème papillaire est presque toujours associé à un oedème rétinien du pôle postérieur et à une T.A.R. élevée.

4°- Thromboses veineuses

L'oblitération de la veine centrale de la rétine ou d'une de ses branches est fréquente au cours de l'hypertension artérielle et son pronostic visuel toujours réservé.

Elle se manifeste par une baisse brutale de l'acuité visuelle. Le fond d'oeil apparaît sombre, éclaboussé d'hémorragies centrées par une papille très oedémateuse.

Les veines dilatées, noirâtres et tortueuses sont effacées par endroits.

L'évolution favorable est rarement observée: récupération fonctionnelle importante et retour à un état anatomique subnormal.

Le plus souvent, elle est défavorable : séquelles fonctionnelles et anatomiques importantes, pouvant se compliquer de glaucome hémorragique, de rétinite proliférante ou d'hémorragie vitréenne.

5°- Thrombose de l'artère centrale

C'est un accident plus rare et dont l'évolution est toujours grave. Il se manifeste par une cécité unilatérale très brutale. On distingue à peine sur la rétine pâle, oedémateuse, les artères très grêles, sténosées par endroits ou même complètement effacées. L'oedème rétinien donne à la macula un aspect rouge cerise.

Le pronostic visuel est souvent très mauvais, sauf si la thrombose est limitée à une branche ou s'il existe une circulation cilio-rétinienne

providentielle.

En effet les cellules visuelles ne survivent pas à une ischémie totale de plus de quelques minutes, dont la conséquence habituelle est l'atrophie optique avec papille blanche.

Etude synthétique des signes oculaires de l'hypertension

Certains auteurs, en particulier KEITH et WAGENER ont tenté de classer ces différents aspects de la rétinite hypertensive en quatre stades, qui dans leur esprit, devaient correspondre aux différents degrés de gravité de l'hypertension artérielle :

1er stade : rétrécissement artériel
modification du reflet artériolaire

2e stade : le reflet artériolaire est cuivré ou argenté - écrasement des veines par les artères avec croisements - signes hémorragiques et exsudatifs discrets.

3e stade : les artères sont spastiques et les veines dilatées. Les suffusions hémorragiques et les exsudats sont importants.

4e stade : oedème papillaire
hémorragies
exsudats

Les deux premiers stades s'accompagnent d'un indice rétino-huméral normal et correspondraient à des hypertensions relativement "bénignes".

Les deux derniers stades sont rencontrés au cours des hypertensions terminales sévères, ma-

lignes et lors de l'éclampsie.

Commentaires

En réalité, cette classification n'est valable que dans un petit nombre de cas. En effet, elle ne tient pas compte de facteurs aussi importants que :

- l'âge du malade
- le chiffre de la T.A. diastolique
- la valeur de la T.A.C.R. et de l'indice rétino-huméral
- l'athérosclérose banale
- l'oedème rétinien
- et des exsudats floconneux

sans lesquels on ne peut porter un diagnostic et un pronostic valables à partir d'un aspect ophtalmoscopique.

De plus cette classification n'envisage pas la possibilité de régression des signes sous l'influence du traitement.

La plupart des hypertensions artérielles permanentes des sujets âgés n'atteignent pas les stades ultimes qui, par contre, peuvent être réalisés d'emblée par les hypertensions malignes.

L'hypertension "bénigne" permanente du sujet âgé est dominée par les signes de sclérose vasculaire, tandis que l'hypertension maligne du sujet jeune est dominée par les signes de spasticité artérielle. Il existe bien sûr des formes de passage et les formes compliquées sont communes aux deux maladies.

La T.A.C.R. est généralement élevée, mais en rapport harmonieux avec la tension de l'artère humérale.

Tandis que dans l'hypertension maligne du sujet jeune, la T.A.C.R. est très élevée, beaucoup plus qu'elle ne devrait l'être par rapport à la tension humérale.

Certaines hypertensions chroniques bien compensées subissent parfois une malignisation secondaire : cette évolution traduit le plus souvent une atteinte rénale.

Enfin, il faut noter que, dans les hypertensions curables chirurgicalement :

- phéochromocytomes
- reins exclus
- sténose aortique etc...

l'importance des signes rétinienens ne peut préjuger du pronostic post-opératoire, en effet ces signes peuvent régresser complètement après l'intervention et ne constituent donc pas un obstacle à la chirurgie.

OBSERVATIONS

-:-

Nous examinons maintenant les résultats des essais cliniques obtenus par de nombreux auteurs qui ont expérimenté l'alpha-méthyl-dopa, nous attachant en particulier au devenir des rétinopathies hypertensives ainsi traitées, au cours de l'évolution de l'hypertension artérielle.

Essai clinique d'une médication hypotensive :
la méthyl-dopa par Pr MILLIEZ, Dr FRITEL
et L.P. REY - Presse médicale octobre 1964

Cinquante hypertendus ont été traités par la méthyl-dopa, mais seules 40 observations ont été retenues pour des raisons de surveillance et de régularité du traitement. Ce groupe comporte 30 hommes et 10 femmes, âgés de 28 à 62 ans. Sur les 40 malades étudiés :

- 27 présentaient une hypertension artérielle sévère ou maligne avec un fond d'oeil au stade III ou IV, une insuffisance rénale débutante ou confirmée, une H.V.G. nette.
- 13 atteints d'hypertension artérielle modérée avec un fond d'oeil au stade I ou II, des fonctions rénales satisfaisantes et un E.C.G. normal.

Les doses quotidiennes ont été de 3 à 6 comprimés de 250 mg par jour, avec une dose initiale de 2 à 3 comprimés.

Dans 17 cas, un salidiurétique a été associé. La durée moyenne du traitement a été de 11 semaines.

Résultats :

1°- Amélioration des chiffres tensionnels.

2°- Amélioration des signes fonctionnels.

3°- Fond d'oeil : "l'amélioration de lésions du fond d'oeil est parfois spectaculaire en quelques jours ou semaines : 2 de nos malades, atteints d'hypertension maligne avec fond d'oeil au stade IV, avaient un fond d'oeil au stade II, l'un après une semaine et l'autre après 2 semaines de traitement. Cette amélioration est souvent plus lente, parallèle à la baisse tensionnelle".

Le traitement de l'hypertension artérielle par l'A.M.D. par J.P. DELAHAYE, A. GONIN et G. MANCHET - Lyon Médical, Avril 1964

Vingt cinq **hypertendus**, dont 17 hommes et 8 femmes, ont été soumis à la thérapeutique par l'A.M.D.

21 avaient une hypertension essentielle, 2 sténoses de l'artère rénale gauche, 1 hydronéphrose droite et 1 rein polykystique. L'âge s'échelonne entre 10 et 70 ans. La posologie varie de 1 à 5 comprimés de 250 mg par jour. Un salidimétique a été associé à l'A.M.D. chez 7 malades.

Résultats

1°- La baisse des chiffres tensionnels est observée surtout en orthostatisme.

2°- Amélioration des manifestations subjectives dans la majorité des cas, en particulier les céphalées.

3°- Le fond d'oeil : "il a été examiné chez 24 malades avant le traitement. Selon la classification de KEITH et WAGENER, les malades peuvent être rangés en 4 groupes :

- stades 0 et 1	9 malades
- stade 2	6 malades
- stade 3	7 malades
- stade 4	2 malades

Un nouvel examen du fond d'oeil a été pratiqué après le traitement chez 16 malades :

. La T.A.C.R. fut trouvée abaissée 10 fois.

. Les signes de rétinopathie hypertensive furent trouvés améliorés 9 fois, et parfois d'une façon très nette.

. Le fond d'oeil fut noté inchangé dans 6 cas."

4°- L'A.M.D. a été bien toléré par la plupart des malades traités.

Traitement de l'hypertension artérielle permanente par l'A.M.D. par LAROCHE et EVEN -
La Presse Médicale juin 1963

Quinze sujets âgés de 32 à 62 ans, dont 10 hommes et 5 femmes, ont été traités par l'A.M.D pour une hypertension artérielle connue depuis 1 à 24 ans.

L'origine était rénale dans 7 cas, inconnue dans les 8 autres cas. Les malades ont été répartis en 2 groupes :

- le groupe A comprend 9 hypertensions sévères ou malignes, dont 6 d'origine rénale, de 32 à 56 ans, avec une minima ≥ 120 mm Hg. Tous avaient une rétinopathie grave au stade III ou IV, avec une P.A.C.R. variant de 60 à 140 mm Hg ; 4 sujets avaient une encéphalopathie hypertensive avec oedème de la papille.

- le groupe B comprend 6 hypertensions artérielles bénignes ou modérées, 3 hommes et 3 femmes de 38 à 60 ans.

Tous avaient une minima < 12 mm Hg et les lésions rétinienues ne dépassaient pas le stade II.

L'A.M.D. a été administré à des doses allant de 0,50 à 1,50 g/j.

Résultats

1°- Les effets tensionnels sont "bons" dans 8 cas, dont 6 du groupe A ; il y a eu 2 échecs complets et 3 bons résultats avec adjonction d'autres thérapeutiques.

2°- Parfois, une amélioration des symptômes fonctionnels a été constatée, même en l'absence de modification des chiffres tensionnels.

3°- Au fond d'oeil : "le fond d'oeil a été ramené 3 fois sur 4 du stade IV au stade III ou II.

La pression diastolique de l'artère centrale de la rétine fut nettement abaissée dans 3 cas sur 4, passant de 100 mm à 70 mm, de 140 mm à 60 mm et de 60 mm à 45 mm."

Un nouvel agent hypotenseur l'alpha-méthyl-
dopa par H. WAREMBOURG et G. DUCLOUX -
Lille Médical 1966

Trente trois malades porteurs d'une hypertension artérielle, répartis en 14 hommes et 19 femmes, âgés de 30 à 77 ans.

- 23 avaient une hypertension sévère et maligne, avec une minima supérieure à 120 mm Hg ou un fond d'oeil au stade 3 ou 4, ou des signes de souffrance ventriculaire gauche ou des altérations des fonctions rénales.

- 10 présentaient une hypertension modérée ou bénigne avec une minima inférieure à 120 mm Hg, un fond d'oeil au stade 1 ou 2, une absence d'altérations cardiorénales.

Posologie : 0,50 à 1 g par jour.

Résultats

1°- Pour les chiffres tensionnels, les résultats furent "très bons" pour 13 cas, "bons" pour 13 autres cas et "appréciables" dans 7 cas.

2°- Régression de la symptomatologie fonctionnelle présente chez 14 patients, parallèlement à la diminution des chiffres tensionnels.

3°- Le fond d'oeil : "l'état du fond d'oeil, nettement altéré dans 10 observations (stades 3 et 4), stade 2 dans 13 autres observations, fut amélioré de façon nette dans 5 cas et notamment dans 3 cas de rétinopathie hypertensive oedémateuse sévère. Il fut peu modifié dans les autres cas."

4°- Pas de modification de l'état cardiovasculaire, apprécié par l'E.C.G.

5°- Amélioration de l'état rénal dans 3 cas d'insuffisance rénale manifeste. Aucune aggravation par ailleurs.

Traitement de l'hypertension artérielle par une association alpha-méthyl-dopa - hydro-chlorothiazide par A. TOURNIAIRE, J. BLUM, P. HUTINEL et M. GALLET - Presse Médicale, juin 1966

L'étude porte sur 20 malades âgés de 18 à 62 ans, 12 hommes et 8 femmes. Tous ont une hypertension essentielle, dont la maxima varie entre 17 et 30 mm Hg et la minima 11,5 et 18 mm Hg.

Posologie : un à quatre comprimés par 24 heures. Les patients sont répartis en 3 groupes :

1°- Six malades ont un bilan cardiaque normal.

2°- Sept malades ont des signes électriques de surcharge ventriculaire gauche sans augmentation de l'aire cardiaque.

3°- Sept malades ont une H.V.G. électrique et radiologique.

L'étude du fond d'oeil, en fonction de la classification de KEITH et WAGENER, permet de répartir les patients en 4 groupes :

- stades 0 et 1	:	7 malades
- stade 2	:	5 malades
- stade 3	:	4 malades
- stade 4	:	4 malades

Résultats

1°- Baisse des tensions artérielles, parfois modérée, mais souvent franche, dans 14 cas sur 20.

2°- Les troubles fonctionnels céphaliques s'atténuent ou disparaissent dans la majorité des cas.

3°- Fond d'oeil : "Les signes de rétinite hypertensive s'atténuent chez 8 patients. L'oedème rétinien s'efface chez 2 des 4 malades dont les altérations du fond d'oeil atteignaient le stade 4. La tension de l'artère centrale de la rétine reste sans changement 4 fois, s'élève 1 fois, baisse 10 fois, dans des proportions parfois considérables".

L'alpha-méthyl-dopa dans l'hypertension artérielle par J.B. OMAR, S.N. AGARWAL et T. PARAMESHWARAN - J. Indian M.A. vol. 50, n°12, 16 juin 1968

Cinquante deux hypertendus, dont 39 hommes et 13 femmes, ayant un âge variant entre 16 et 69 ans ont été traités par l'alpha-méthyl-dopa dans le "Centre Hospitalo Universitaire de Kanpur".

30 malades avaient une hypertension modérée: minima à 110-125 mm Hg.

22 avaient une hypertension sévère avec une minima à 125-140 mm Hg, parmi lesquels 7 présentaient un oedème papillaire et 15 n'en présentaient pas.

L'aspect du fond d'oeil, selon la classification de KEITH et WAGENER donne la répartition suivante :

- stade 1	:	14 cas	soit 26,9 %
- stade 2	:	15 cas	soit 28,8 %
- stade 3	:	9 cas	soit 17,3 %
- stade 4	:	7 cas	soit 13,4 %
- normal	:	7 cas	soit 13,4 %

La posologie était de 3 comprimés au départ puis augmentée ou diminuée selon l'effet obtenu sur la tension artérielle.

Résultats

Sur les 52 cas étudiés la réponse était "bonne" dans 25 cas (soit 48 p.cent), "moyenne" dans 15 cas (29 p.cent) et "mauvaise" dans 12 cas (23 p.cent).

1°- Fonds d'yeux

"Les examens ophtalmoscopiques ont été répétés régulièrement dans les 52 cas étudiés.

Les atteintes rétiniennes ont régressé :

- du 4e stade au 3e stade dans 3 cas
- du 3e stade au 2e stade dans 3 autres cas.

Des 7 cas d'hypertension maligne, l'oedème papillaire a régressé de façon importante dans 3 cas, tandis que dans 3 autres cas il n'y a eu aucune modification et dans le dernier cas il y a eu une atrophie optique.

Dans les autres cas d'hypertension bénigne, il n'y a pas eu de modification du fond d'oeil".

2°- L'E.C.G. revint à la normale dans 5 cas sur 25 qui avaient une hypertrophie ventriculaire gauche. Pas de changement chez les autres.

3°- Presque tous les malades ont vu leurs signes fonctionnels s'améliorer ou disparaître complètement. Une amélioration de la vision a été constatée chez un malade.

L'alpha-méthyl-dopa dans le traitement de
l'hypertension artérielle sévère ou maligne
par P. MERIEL, J.M. SUC, J. GEORGEL et Ton THAT
HUNG

34 hypertendus ont été traités par l'A.M.D., pendant un an, dont on a retenu 28 observations.

Il s'agit de 15 hommes et 13 femmes, âgés de 11 à 59 ans.

18 présentaient une atteinte rénale primitive (70 p.cent), 8 avaient une hypertension "essentielle", 1 avait un phéochromocytome, et 1 avait une H.T.A. avec collagénose probable.

Les malades sont répartis en 2 groupes selon la gravité de leur hypertension :

-- 1er groupe : hypertensions sévères ou malignes chez 23 malades (83 p.cent). L'examen du fond d'oeil montrait une rétinopathie hypertensive grave chez 12 malades :

- . 3 cas au stade 4 avec oedème papillaire, hémorragies et exsudats
- . 9 cas au stade 3 avec hémorragies et exsudats
- . 8 cas au stade 2 avec artères rétrécies à reflets cuivrés et signe de Gunn
- . 3 cas au stade 1 avec artères brillantes, légèrement rétrécies et ébauche de signe du croisement.

Tous les malades de ce groupe avaient une H.V.G.

- 2e groupe : hypertensions modérées chez 5 malades (17 p.cent)

Au fond d'oeil : la rétinopathie était au stade 1 chez 4 malades et au stade 2 chez 1 malade.

4 malades avaient une H.V.G. et le 5e n'a aucun retentissement cardiaque de son hypertension.

La dose d'A.M.D. utilisée est de 2 à 10 comprimés par jour.

Résultats

1°- Baisse de la pression artérielle systolique et diastolique chez 25 malades, soit des résultats satisfaisants dans 85 p.cent des cas.

2°- Amélioration des troubles fonctionnels.

3°- Signes oculaires :

"- 3 malades avaient une rétinopathie au stade 4 : sous l'effet du traitement, l'oedème papillaire a rapidement régressé ; les hémorragies et les exsudats se sont progressivement estompés, de telle sorte que l'examen du fond d'oeil, quelques mois après, montre chez 2 malades, un stade 2 avec disparition complète des hémorragies et quelques cicatrices d'exsudats.

- 9 malades avaient une rétinopathie au stade 3. Après traitement, le fond d'oeil était au stade 2 chez 5 malades, au stade 1 chez 2 malades. L'état des 2 derniers malades s'est rapidement aggravé et le fond d'oeil n'a pu être examiné de nouveau.

Dans 1 cas, le fond d'oeil au stade 2 avant traitement s'est trouvé aggravé en peu de temps : l'apparition d'hémorragies, d'exsudats et même d'un discret oedème péripapillaire, 15 jours après le début du traitement, a entraîné l'arrêt de la thérapeutique.

La T.A.C.R. s'est généralement abaissée parallèlement à l'abaissement de la pression artérielle".

COMMENTAIRES

De l'étude de ces observations, on peut tirer les conclusions suivantes :

1°- En ce qui concerne la rétinopathie hypertensive, l'examen ophtalmoscopique a pu confirmer dans bon nombre de cas l'évolution favorable de la maladie hypertensive en constatant :

- que les atteintes rétiniennes ont parfois régressé d'un stade à un autre inférieur dans la classification de KEITH et WAGENER.

- une régression importante de l'oedème papillaire dans certaines hypertensions malignes.

- une baisse voire une normalisation de la tension de l'artère centrale de la rétine

- mais dans les hypertensions bénignes les signes ophtalmoscopiques seraient peu ou pas influencés par l'alpha-méthyl-dopa.

2°- La baisse des chiffres tensionnels est souvent satisfaisante, en particulier dans les cas sévères.

3°- L'amélioration des manifestations subjectives de la maladie hypertensive a été observée dans la majorité des cas.

4°- L'alpha-méthyl-dopa a été bien toléré par la plupart des malades et notamment en cas d'insuffisance rénale associée.

5°- Dans certains cas, les signes électro-

cardiographiques ont été améliorés, ailleurs ils n'ont pas subi de modification.

On peut donc dire que l'alpha-méthyl-dopa est particulièrement efficace dans les cas d'hypertensions artérielles sévères ou malignes, où d'autres traitements se sont avérés soit inefficaces, soit contre-indiqués.

--:-

EFFET DE L'ALPHA-METHYL-DOPA SUR LA TENSION OCULAIRE

-:-

Introduction

La sympathectomie, aussi bien que les médicaments qui bloquent soit les extrémités des nerfs sympathiques, soit leur site effecteur, sont connus pour diminuer la tension oculaire.

Disposant de l'alpha-méthyl-dopa, certains auteurs (LAIBSON, KRISHNA et LEOPOLD en Philadelphie) ont essayé de voir si un inhibiteur de la décarboxylase produisait le même effet.

On a vu que l'activité anti-décarboxylasique de l'alpha-méthyl-dopa entraîne un blocage de la biosynthèse des médiateurs sympathiques.

Cette approche du blocage du métabolisme des catécholamines pourrait jeter quelque lumière sur le rôle quelque peu controversé qui est attribué à l'adrénaline dans la formation de l'humeur aqueuse, et peut être servir comme thérapeutique dans le glaucome, à condition que la baisse de la tension oculaire ne dépende pas de variations similaires de la tension artérielle.

Expérimentation sur l'animal

Des études préliminaires ont été faites sur des animaux afin de déterminer l'effet de l'alpha-méthyl-dopa sur la tension oculaire, en particulier par PETER R. LAIBSON et coll.

Méthodes et résultats

Sous un éclairage constant, on instille dans l'oeil droit de 24 jeunes Lapins albinos une solution aqueuse d'alpha-méthyl-dopa à 2,5 p.cent, à raison de 3 fois 0,1 cc, à 5 minutes d'intervalle.

On constate que le diamètre pupillaire ne subit aucune modification.

36 autres Lapins ont été traités avec 0,1 cc d'une solution aqueuse d'alpha-méthyl-dopa à 2,5 p.cent, sous forme de gouttes, d'application externe ou en injection sous conjonctivale, ceci sous nembutal.

A l'exception de quelques troubles qui pourraient être attribués aux effets de l'anesthésie générale, aucun changement n'a été constaté dans la tension oculaire mesurée au tonomètre de Schiotz, chez tous les Lapins.

Des mesures de la tension oculaire ont été pratiquées sur des Chats traités localement ou par voie générale avec de l'alpha-méthyl-dopa.

Des Chats, mâles ou femelles, pesant entre 2 kg et 3,5 kg, ont été anesthésiés avec du pentobarbital, à raison de 36 mg/kg.

La tension oculaire a été enregistrée en utilisant un manomètre qui a été relié à la chambre antérieure de l'oeil par une aiguille attachée à un tube en polyéthylène long de 20 cm et rempli d'héparine.

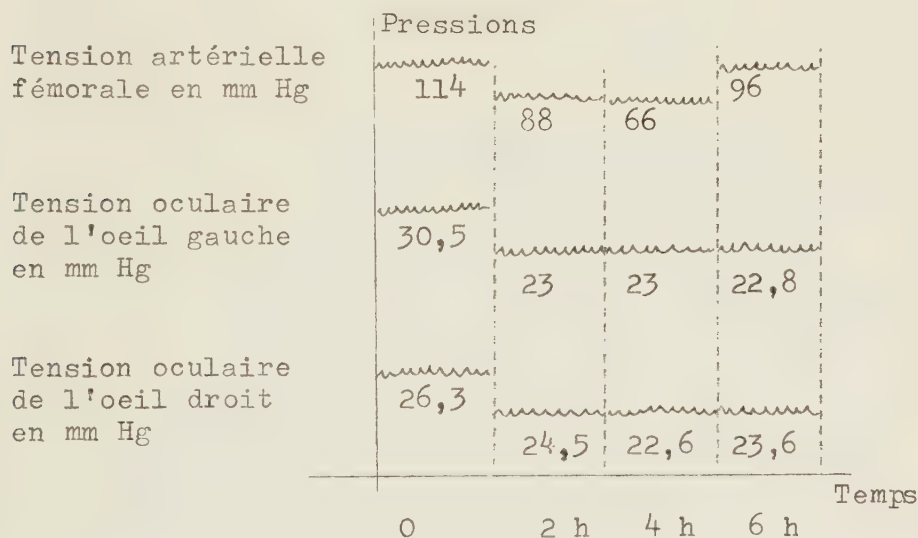
La tension artérielle a été enregistrée dans l'artère fémorale dénudée, par un manomètre relié à l'artère par un tube de 40 cm rempli d'héparine.

Des enregistrements simultanés ont été faits sur un tambour enregistreur.

Résultats

L'administration locale de 0,1 cc d'une solution aqueuse d'alpha-méthyl-dopa à 2,5 p.cent en application externe à 12 Chats n'a entraîné aucune modification de la tension oculaire.

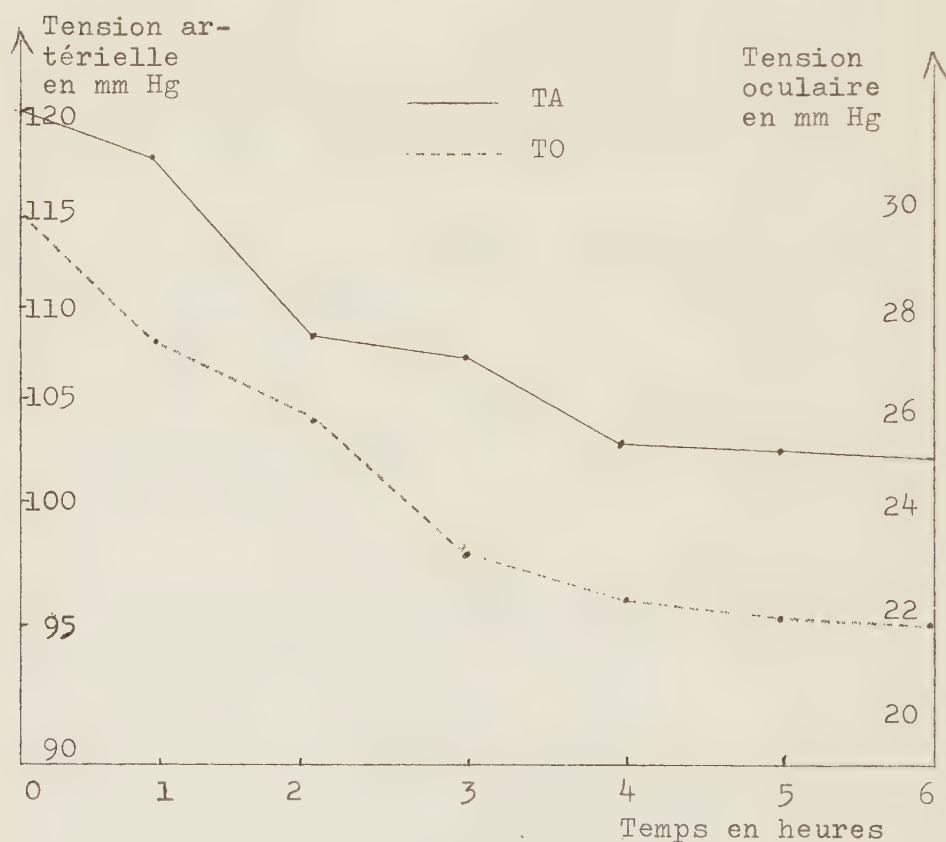
En revanche, l'administration par voie intra-veineuse d'alpha-méthyl-dopa à raison de 25 mg/kg à 12 Chats, a provoqué une baisse de la tension oculaire qui a suivi d'une façon étroitement parallèle la pression de l'artère fémorale, comme l'indique la figure ci-dessous :



Variation de la tension artérielle fémorale et de la tension oculaire chez le Chat après injection intra-veineuse d'alpha-méthyl-dopa.

Les courbes suivantes montrent la baisse moyenne de la tension artérielle fémorale et de la tension oculaire, étudiée sur une période de six heures après injection intra-veineuse d'alpha-méthyl-dopa à 12 Chats.

Il a été démontré que l'alpha-méthyl-dopa pénètre dans la substance aqueuse si elle est appliquée localement.



Variations moyennes de la tension artérielle fémorale et de la tension oculaire chez le Chat après injection intra-veineuse d'alpha-méthyl-dopa.

Conclusion

1) L'alpha-méthyl-dopa, inhibiteur de la décarboxylase et qui bloque la synthèse des catécholamines, n'a pas réussi à baisser la tension oculaire chez les animaux d'expérience quand elle est administrée localement dans l'oeil, bien qu'elle ait pénétré dans l'oeil et qu'elle ait été mise en évidence dans l'humeur aqueuse.

2) L'administration par voie générale d'alpha-méthyl-dopa a provoqué une baisse dans la tension artérielle générale et dans la tension oculaire.

La tension oculaire a suivi d'une façon étroitement parallèle la tension artérielle fémorale.

Les enregistrements simultanés ont montré que les variations de la tension oculaire sont secondaires à celles de la tension artérielle générale et qu'elles ne se produisent pas indépendamment de celles-ci.

Essais cliniques

Après les expériences de LAIBSON sur l'animal, d'autres auteurs et notamment PECZON, de Boston, ont pratiqué des essais cliniques d'alpha-méthyl-dopa afin d'examiner son influence sur la tension oculaire et de déterminer si elle peut trouver place dans le traitement du glaucome ou au contraire si elle est contre-indiquée dans cette maladie.

Méthodes

PECZON a administré le médicament à un groupe de malades selon le même protocole d'étude et à la même dose que dans le traitement de l'hypertension artérielle générale.

Cette étude est basée sur des tests réalisés chez 13 patients dont :

- 10 avaient un glaucome confirmé uni ou bilatéral :
- . 7 avaient un glaucome primitif bilatéral à angle ouvert
- . 2 avaient un glaucome unilatéral
- . 1 avait un glaucome congénital bilatéral.

Parmi les 2 malades ayant un glaucome unilatéral, l'un avait un glaucome secondaire à une uvéite.

Parmi les 3 restants, 2 étaient soupçonnés de développer un glaucome à angle ouvert, et cela en se basant sur des mesures de tension oculaire et des mesures tomographiques à la limite de la normale, tandis que le dernier était indemne.

Il n'y aurait pas de glaucome à angle fermé dans le groupe. Sept malades n'avaient jamais reçu de traitement anti-glaucomeux ; toutefois, dans les autres cas, le traitement anti-glaucomeux classique qui avait été institué précédemment a été maintenu sous alpha-méthyl-dopa.

Un traitement local anti-glaucomeux était administré dans les 2 yeux chez 6 malades, dont 4 avaient reçu aussi des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique per os.

Un traitement local anti-glaucomeux a été appliqué à un seul oeil dans 5 cas.

On note les variations de la tension oculaire prise au tonomètre de Schiotz toutes les 4 heures : on a établi ainsi les courbes des variations diurnes chez 3 malades hospitalisés. Ensuite, on commence un traitement par l'alpha-méthyl-dopa et on recherche l'influence du traitement sur la courbe diurne.

Les 10 malades restants sont suivis en ambulatoire et examinés une fois par semaine.

Les tensions oculaires des malades externes sont mesurées par un tonomètre à aplanation de Goldmann, à une heure aussi fixe que possible.

On compare les tensions oculaires mesurées et leurs moyennes obtenues sous alpha-méthyl-dopa et sans elle.

L'alpha-méthyl-dopa est administrée à 250 mg, 3 fois par jour, pendant une période allant de 2 jours à 6 semaines.

Observations des malades hospitalisés

- Le 1er malade hospitalisé avait une tension oculaire pratiquement normale (OD = 20, OG = 25) ; il ne présentait pas de glaucome et son champ visuel était normal. Il n'avait reçu et n'a reçu aucun traitement autre que l'alpha-méthyl-dopa.

Après une étude préliminaire de 3 jours pendant lesquels on a mesuré périodiquement la tension oculaire, l'alpha-méthyl-dopa est administrée par voie orale les 4^e et 5^e jours à la dose de 3 fois 250 mg par jour.

Toutefois, la différence entre la pression moyenne pendant le traitement et pendant la période préliminaire sans traitement était seulement de 1,7 et 2,4 mm Hg dans l'oeil droit et l'oeil gauche respectivement, variations qui sont sans valeur significative.

- Le 2e malade hospitalisé était porteur d'un glaucome à angle ouvert avec une tension oculaire autour de 20 à l'aplanation et à 0,15 pour l'oeil droit et 0,18 pour l'oeil gauche, au tonographe.

Après une période préliminaire d'observation de 2 jours, on a appliqué de l'adrénaline à 2 p.cent, 3 fois par jour dans l'oeil droit seulement.

L'administration par voie orale d'alpha-méthyl-dopa a été entreprise le 5e jour.

La courbe des pressions diurnes de ce malade ne montrait pas de variations significatives de la tension oculaire de l'oeil non traité ou de l'oeil sous adrénaline, durant l'administration d'alpha-méthyl-dopa.

- Le 3e malade hospitalisé était considéré comme ayant un glaucome primitif précoce à angle ouvert.

Ce malade n'a reçu aucun traitement durant les 4 premiers jours d'observation et l'alpha-méthyl-dopa ne fut instituée que le 5e jour.

On ne note aucune modification de la courbe des tensions oculaires diurnes qui pourrait être attribuée à l'alpha-méthyl-dopa.

Le 6e jour, on applique du bitartrate d'adrénaline à 2 p.cent sur l'oeil droit seulement, tout en poursuivant l'alpha-méthyl-dopa; la

tension oculaire diminue dans cet oeil seulement.

Observations des malades ambulatoires

Les résultats de ces observations sont plus difficiles à interpréter à cause des variations diurnes de la tension oculaire, qui sont banales dans le glaucome et difficilement appréciées chez des malades non hospitalisés.

Ce sont alors les pressions extrêmes, c'est-à-dire les maxima et les minima enregistrés, ainsi que les pressions moyennes, qui ont été comparées, avec ou sans traitement test.

Résultats

- 8 des 20 yeux testés chez ces malades externes ont montré une légère modification tendant vers une amélioration de la tension oculaire.

- 6 n'ont pas montré de modifications.
- et 6 ont été légèrement aggravés.

La pression moyenne de tous les yeux testés était de 24,1 mm de Hg en l'absence de traitement, et de 23,7 mm Hg sous traitement.

Les plus grandes variations individuelles ont montré un abaissement apparent de la pression de 5 mm de Hg pour un oeil non traité suspecté de glaucome; mais ce résultat est sans grande valeur parce qu'il ne repose que sur 2 mesures et qu'on ne peut négliger les variations diurnes spontanées de la tension oculaire.

La 2e modification importante a été un abaissement de 3,8 mm de Hg dans un oeil, alors que le malade était sous traitement-test, mais l'autre oeil du même malade n'a subi qu'un abais-

sement de 0,5 mm Hg.

Les autres malades n'ont présenté qu'une faible variation de l'ordre de 2 mm de Hg en deçà ou au-delà de leur tension oculaire moyenne.

Chez les malades dont l'oeil était traité localement par de l'adrénaline, alors que l'autre oeil était sous traitement, l'administration d'alpha-méthyl-dopa par voie générale n'a pas entraîné de modification significative de la pression entre les 2 yeux.

Effets sur la tension artérielle

Tous les malades sauf un étaient normotendus. On n'a pas noté de diminution de la tension artérielle systolique ou diastolique chez ces malades, sauf chez 2 d'entre eux, ce qui était prévisible puisque l'alpha-méthyl-dopa ne diminue pas la tension artérielle chez les sujets normotendus.

Conclusion

L'alpha-méthyl-dopa a été administré, aux doses habituellement utilisées au cours de l'hypertension artérielle, à un sujet normal et à un certain nombre de malades présentant un glaucome à angle ouvert, afin d'étudier le retentissement du traitement sur la tension oculaire.

Les courbes de pressions diurnes réalisées quelques jours n'ont montré que peu de modifications de la tension oculaire.

Dix malades ont été suivis pendant plusieurs semaines, certains d'entre eux avaient un traitement anti-glaucomateux local : la tension oculaire était en moyenne inférieure à 0,4 mm Hg chez les malades sous alpha-méthyl-dopa.

On peut donc dire que l'A.M.D., utilisée aux doses habituelles, ne retentit pas ou peu sur la tension oculaire de sujets normaux ou glaucomateux.

-:-

CONCLUSIONS

-:-

Au terme de cette étude on peut donc dire :

1°- Si le mode d'action de l'alpha-méthyl-dopa n'est pas entièrement élucidé, on sait en tout cas qu'elle inhibe la biosynthèse des catécholamines et modifie les régulations sympathiques du tonus vasculaire, entraînant une réduction du débit cardiaque et surtout une diminution des résistances périphériques.

2°- L'alpha-méthyl-dopa a entraîné, au cours du traitement de l'hypertension artérielle, une régression parfois spectaculaire des signes ophtalmoscopiques de la rétinopathie hypertensive ; ailleurs l'amélioration est plus modeste et dans d'autres cas enfin aucun changement n'a été noté.

3°- La baisse de la tension de l'artère centrale de la rétine a permis de confirmer, dans certains cas, l'évolution favorable de la maladie, complétant ainsi utilement les renseignements obtenus par l'ophtalmoscopie.

4°- Si l'alpha-méthyl-dopa a provoqué chez l'animal une baisse de la tension oculaire parallèle à celle de la tension artérielle systémique lorsqu'elle est administrée par voie générale, par contre chez l'homme, utilisée aux doses habituelles, elle ne retentit pas sur la tension oculaire de sujets normaux ou glaucomateux.

Vu :

Le Président :

Signé : P. MILLIEZ

Vu :

Le Doyen honoraire :
Administrateur provisoire
de la Faculté de Médecine :

Signé : G. BROUET

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

-:-

- MILLIEZ, FRITEL, REY
Essais cliniques d'une médication hypotensive : l'alpha-méthyl-dopa 3-4 dihydroxyphénylalamine ou méthyl-dopa.
Presse Médicale 1964, 72, 2519.
- MERIEL, SUC, GEORGEL, Ton THAT HUNG
L'alpha-méthyl-dopa dans le traitement de l'hypertension artérielle sévère ou maligne.
Semaine des Hôpitaux (Semaine thérapeutique) - juin 1964.
- TOURNIAIRE, BLUM, HUTINEL, GALLET
Presse Méd. juin 1966.
- CAMPINDRI et HAMARD
Maladies des vaisseaux de la rétine.
Encyclopédie médico-chirurgicale, tome OPH. 21.240. C10.
- SARAUX et BIAIS
Précis d'ophtalmologie, 1969.
- PECZON
Effect of methyldopa ou intra-ocular pressure in human eyes.
American Journal of Ophtalmology - 1965
July p.82-87.

- OMAR and AGARWAL
Methyldopa in hypertension.
J. Indian M.A. vol. 50 n°12 - juin 1968.
- WAREMBOURG et DUCLOUX
Lille Médical, 1966.
- LAROCHE et EVEN
La Presse Médicale, juin 1963.
- DELAHAYE, GONIN et MAUCHET
Lyon Médical - avril 1964.
- WELTI et SCHIMMEL
Traitement de l'hypertension artérielle
par la méthyl-dopa.
Extrait du volume Thérapeutique Bichat
1962.
- BARJON
Le traitement de l'hypertension artérielle
par l'alpha-méthyl-dopa.
Semaine des Hôpitaux - juin 1964, p.23-25.
- LAIBSON, KRISHNA and LEOPOLD
Introcular Pressure studies with -methyl-
dopa.
M.D., D. Sc. (Med.)- Philadelphia.
- MASSIN
Les accidents oculaires d'origine vasculaire.
Coeur et Médecine interne,
tome VI, n°3, juillet 1967, pp.363 à 370.
- HALLAY
Les manifestations oculaires de l'hypertension artérielle.
Conc. Médical, 1968, 90 (10), 2051 à 2058.
- HAMILTON
Some aspects of the long terme treatment

of severe hypertension with methyldopa.
Post graduate Medical journal 1968,
janv. 44, 507.

- HANSEN

Alphamethyl dopa in the treatment, of
hypertension.
Acta Med. Scand. vol. 183, pp.323-327,
1968.

- JOHNSON

Treatment of hypertension with methyldopa.
British Medical Journal - 15 January
1966 (54-80).

- SMIRK

Prognosis in retinal Grade I et II patients.
Antihypertensive therapy -
Springer Verlag - Berlin 1966, pp.355-369.

- VIERSMA

The treatment of essential hypertension.
Med. T. Geneesk. 107-II, 41, pp.1850-1855
oct. 1963.

- CANNON

Effect of alphamethyl dopa in severe and
malignant hypertension.
The Journal of the American Medical As-
sociation. vol. 179 n°9, Chicago- March 3,
1962.

- CONRADTS

On the use of L Alphamethyldopa in hy-
pertension.
The journal of the Philippine Medical
Association, vol. 39, 1967 n°12.

- DOLLERY

Methyldopa in the treatment of hypertension
Progress in Cardiovascular Diseases, vol.8,
n°3, november 1965.

- HERBENVAL, GENY, GUERCI, HOUPLON et WEHER
Le traitement de l'hypertension artérielle
par l'alpha-méthyl-dopa.
Semaine des Hôpitaux, juin 1964, pp.26-27.

TABLE DES MATIERES

-:-

	Pages
INTRODUCTION	11
LE PRODUIT	13
Pharmacologie	13
Mécanisme d'action	14
Posologie - Mode d'emploi	17
Effets secondaires	19
Indications - Contre-indications	19
LES EXAMENS DU FOND D'OEIL	21
Mesure de l'acuité visuelle	22
Ophtalmoscopie	23
Ophtalmodynamométrie	24
Mesure de la tension oculaire	25
RETINOPATHIE HYPERTENSIVE	27
Modifications dues à l'hyperten- sion elle-même	27
Complications rétinienues	32
Etude synthétique	35
Observations	39
EFFET DE L'ALPHA-METHYL-DOPA SUR LA TENSION OCULAIRE	51
Expérimentation sur l'animal	51
Essais cliniques	55
CONCLUSIONS	63
BIBLIOGRAPHIE	65

